MONOGRAPHIE DE PRODUIT

HepaGam B®

Immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B injectable

Liquide >312 UI/mL

Préparation conforme à la référence internationale de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) (norme)

Agent d'immunisation passive

HepaGam B®, indiqué pour prévenir la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique, bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation.

Cangene Corporation
155 Innovation Drive
Winnipeg (Manitoba)
R3T 5Y3

Site Internet: www.cangene.com

Date de rédaction:
2012, 10, 22

Numéro de contrôle de la présentation: 158139

Date de révision: 2012, 11, 26

Ce produit a été approuvé en vertu de la politique sur les Avis de conformité avec conditions (AC-C) pour une ou toutes ses utilisations indiquées

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est une autorisation de commercialisation décernée à un produit sur la base de données cliniques prometteuses, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits approuvés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, fatale ou sévèrement débilitante. Ils ont démontré un bénéfice prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base de l'évaluation des risques et des bénéfices correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ils ont donné la preuve qu'ils affichaient un profil de risques et de bénéfices sensiblement amélioré par rapport à celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les fabricants entreprennent des essais cliniques supplémentaires pour vérifier les bénéfices escomptés, dans les délais convenus.

En quoi cette monographie de produit diffère-t-elle des autres?

La monographie du produit suivant contient des encadrés au début de chacune de ses principales sections qui précisent en termes clairs le caractère de l'autorisation de commercialisation dont il bénéficie. Les sections pour lesquelles l'AC-C revêt une importante particulière sont identifiées par le symbole **AC-C** dans la marge gauche. La liste non exhaustive de ces sections est la suivante:

- Indications et usage clinique
- Mode d'action
- Mises en garde et précautions à prendre
- Effets indésirables
- Posologie et mode d'emploi et
- Essais cliniques

Signalement des réactions indésirables au médicament et reformulation de la monographie de produit

Les professionnels de la santé sont invités à signaler tous les effets indésirables associés à l'utilisation normale de tous les produits à la Division d'information de la sécurité des produits de santé au 1-866-234-2345. La monographie du produit sera reformulée si de nouvelles préoccupations graves liées à l'innocuité du produit venaient à survenir ou lorsque

le fabricant fournira les données nécessaires à l’appui du bénéfice escompté du produit. Ce n’est qu’à partir de ce moment-là et conformément à la politique sur les avis de conformité avec conditions, les conditions associées avec l’approbation du produit seront retirées de l’AC par Santé Canada.

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....5

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....5
DESCRIPTION 5
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....6
CONTRE-INDICATIONS.....7
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 7
EFFETS INDÉSIRABLES 11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....15
SURDOSAGE 20
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....20
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ 22
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 23
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 23

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....24

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....24
ESSAIS CLINIQUES.....26
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....33
TOXICOLOGIE.....33
RÉFÉRENCES 33

PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....37

HEPAGAM B®

Immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B injectable

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

HepaGam B, indiqué pour prévenir la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique, bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients devraient être avisés de la nature de l'autorisation accordée.

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Intramusculaire indiquée pour la prophylaxie post-exposition **Intraveineuse** indiqué pour le traitement consécutif à une transplantation hépatique	Liquide >312 UI/mL, immunoglobuline (humaine) anti-hépatite B	Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section sur les **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

DESCRIPTION

HepaGam B, immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B injectable, se présente sous forme d'une solution stérile de fraction gammaglobuline (IgG) purifiée à partir de plasma humain contenant des anticorps dirigés contre les antigènes de surface de l'hépatite B (anticorps anti-HBs). HepaGam B est fabriqué à partir de plasma recueilli chez des donneurs en bonne santé et triés sur le volet possédant un nombre élevé d'anticorps anti-HBs purifiés par chromatographie sur colonne d'échange d'anions (1, 2).

HepaGam B est préparé à partir d'un pool de plasma humain susceptible de contenir les agents causals de l'hépatite et d'autres maladies virales. Le procédé de fabrication fait intervenir un filtre à virus Planova 20 nm qui élimine efficacement les virus à enveloppe lipidique et les virus non-enveloppés en fonction de leur taille ainsi qu'une étape de traitement au solvant-détergent (utilisant le tri-n-butyl phosphate et le Triton X-100®) qui

inactivent efficacement les virus à enveloppe lipidique (3, 4, 5). Ces deux procédés visent à accroître l'innocuité du produit en réduisant le risque de transmission virale de plusieurs virus, dont ceux de l'immunodéficience humaine (VIH), de l'hépatite B (VHB) et de l'hépatite C (VHC). Cependant, en dépit de telles mesures, ces produits présentent un risque potentiel de transmission de maladies. Il est possible aussi qu'ils contiennent des agents infectieux encore inconnus (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

La puissance du produit est exprimée en unités internationales (UI) par comparaison à la préparation référence de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) relative aux immunoglobulines anti-hépatiques B. Chaque flacon contient plus de 312 UI/mL d'anticorps anti-HBs

HepaGam B est stabilisé avec 10% de maltose et 0,03% de polysorbate 80. Ce produit ne contient aucun agent de conservation.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Prophylaxie post-exposition

HepaGam B est indiqué dans le traitement de l'exposition aiguë à du sang contenant l'antigène de surface de l'hépatite B (antigène HBs), de l'exposition en phase périnatale de nouveau-nés dont la mère est porteuse de l'antigène HBs, de l'exposition à cet antigène à l'occasion de rapports sexuels et de l'exposition dans un milieu où vit une personne ayant une infection aiguë au virus de l'hépatite B:

Exposition aiguë à du sang contenant l'antigène HBs

Exposition parentérale (piqûre avec des aiguilles, une morsure ou une coupure), par contact direct avec la muqueuse (éclaboussure accidentelle) ou par ingestion orale (agent de pipetage) à du matériel contenant l'antigène HBs, par exemple du sang, du plasma ou du sérum (6, 7).

Exposition en phase périnatale de nouveau-nés dont la mère est porteuse de l'antigène HBs

Nouveau-nés dont la mère est porteuse de l'antigène HBs avec ou sans l'antigène e de l'hépatite B (AgHBe) (6).

Rapports sexuels avec une personne porteuse de l'antigène HBs

Partenaires sexuels de personnes porteuses de l'antigène HBs (6, 7).

Exposition dans un milieu où vit une personne ayant une infection aiguë par le virus de l'hépatite B

Nouveau-nés de moins de 12 mois dont la mère ou le principal soignant est porteur de l'antigène HBs ou autres contacts avec exposition identifiable du sang survenue dans le milieu de vie d'un personne infectée.

HepaGam B est administré par voie intramusculaire pour la prophylaxie post-exposition.

Prévention de la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique

AC-C HepaGam B est indiqué pour prévenir la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique, chez les adultes atteints de l'hépatite B ou chez qui la réplication du virus de l'hépatite B est faible ou nulle (8, 9). L'efficacité de HepaGam B administré conjointement avec des antiviraux tels que la lamivudine fera l'objet d'une étude de confirmation de phase III. HepaGam B doit être administré par voie intraveineuse pour cette indication. Pour de plus amples renseignements à ce sujet, consulter la **PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES, ESSAIS CLINIQUES**.

Gériatrie (>65 ans): Aucune donnée disponible.

Pédiatrie (<18 ans): HepaGam B a été jugé sécuritaire et efficace chez des sujets en pédiatrie (nouveau-nés dont la mère est porteuse de l'antigène HBs). Le taux de protection contre le développement de l'hépatite B chez ces enfants a atteint 98%. Aucun problème relatif à l'innocuité n'a été observé.

CONTRE-INDICATIONS

HepaGam B est administré par voie intramusculaire pour la prophylaxie post-exposition. Chez les patients ayant une thrombocytopénie grave ou un trouble de coagulation quelconque qui rendrait l'injection du produit par voie intramusculaire contre-indiquée, HepaGam B ne doit être administré que si les bienfaits prévus surpassent les risques potentiels.

AC-C Patients ayant des antécédents de réaction anaphylactique ou de réaction systémique grave à tout composant du produit.

Patients ayant une déficience en immunoglobuline A (IgA). Bien que HepaGam B contienne moins de 40 μg/mL d'IgA, les personnes ayant une telle déficience pourraient produire des anticorps aux IgA et subir une réaction anaphylactoïde.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

HepaGam B est préparé à partir d'un pool de plasma humain susceptible de contenir les agents causals de l'hépatite et d'autres maladies virales. Le risque que ces produits transmettent un agent infectieux a été réduit en dépistant les plasmas des donneurs pour leur exposition préalable à certains virus, en vérifiant la présence de certaines infections virales, et en inactivant ou en éliminant certains virus durant la fabrication du produit. Malgré ces précautions, les produits tels que celui-ci peuvent transmettre des maladies. Il se peut aussi qu'ils contiennent des agents infectieux encore inconnus.

Les véritables réactions d'hypersensibilité sont rares. Ces réactions peuvent survenir dans de très rares cas de déficience en IgA et d'hypersensibilité aux gammaglobulines humaines. En cas de réaction allergique ou anaphylactique, cesser immédiatement l'administration du produit. En cas de choc, appliquer les pratiques courantes de traitement des chocs.

Le médecin doit aviser le patient que ce produit comporte des risques et des bienfaits avant de lui administrer ou prescrire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS,**

Généralités).

Généralités

Quoique HepaGam B soit formulé pour être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire, il ne peut être administré que par voie intraveineuse pour prévenir la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique. Son administration intraveineuse est recommandée en raison de la grande quantité de produit devant être administrée par dose (35 mL) et parce que de nombreux patients ayant subi une transplantation hépatique souffrent de thrombocytopénie ou de troubles de coagulation à la suite de la transplantation, problèmes qui rendent l'administration intramusculaire du produit contre-indiquée.

AC-C L'administration par voie intraveineuse du produit par suite d'une transplantation hépatique peut donner lieu à certains effets indésirables à un médicament liés à la vitesse de perfusion. La vitesse de perfusion recommandée à la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration** doit être minutieusement suivie. Les patients doivent être surveillés de près et soigneusement examinés en vue de déceler tout symptôme susceptible de survenir pendant la perfusion et immédiatement après celle-ci.

Si les patients manifestent des événements indésirables associés au traitement en raison de la formation de complexes immuns entre l'immunoglobuline anti-hépatique B et les antigènes de surface de l'hépatite B circulants, ajustez la posologie. Les symptômes liés aux complexes immuns doivent être traités par les antihistaminiques ou les analgésiques et la vitesse de perfusion de HepaGam B ralentie (voir **Administration**).

HepaGam B est fabriqué à partir de plasma humain. Les produits dérivés de plasma humain peuvent contenir des agents infectieux par exemple des virus, et en théorie, l'agent de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Le risque que ces produits transmettent un agent infectieux a été atténué grâce à des tests de dépistage d'une exposition à certains virus effectués sur le plasma des donneurs, au dépistage de certaines infections virales et à l'inactivation ou l'élimination de certains virus durant la fabrication du produit. Le procédé de fabrication fait intervenir un filtre à virus Planova 20 nm qui élimine efficacement les virus à enveloppe lipidique et les virus sans enveloppe lipidique en fonction de leur taille, ainsi qu'une étape de traitement au solvant-détergent (utilisant le tri-n-butyl phosphate et le Triton X-100®) qui inactive efficacement les virus à enveloppe lipidique en détruisant de manière irréversible l'enveloppe lipidique (3, 4, 5). Ces deux procédés visent à accroître l'innocuité du produit en réduisant le risque de transmission virale de plusieurs virus, parmi lesquels figurent le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B et le virus de l'hépatite C. Il se peut aussi qu'ils contiennent des agents infectieux encore inconnus. Les personnes recevant une perfusion de produits de sang ou de dérivés du plasma humain peuvent manifester des signes ou des symptômes d'infections virales. Toute infection pouvant avoir été transmise par ce produit doit être signalée par le médecin ou un autre fournisseur de soins de santé à la société Cangene au 1-877-CANGENE (226-4363).

Cardiovasculaire

HepaGam B est administré par voie intramusculaire pour la prophylaxie post-exposition. Chez les patients ayant une thrombocytopénie grave ou un trouble de coagulation quelconque qui rendrait l'injection du produit par voie intramusculaire contre-indiquée, HepaGam B ne doit être administré que si les bienfaits prévus surpassent les risques potentiels.

De rares accidents thrombotiques ont été signalés en ce qui concerne l'administration intraveineuse d'immunoglobulines humaines (Ig i.v.) (10, 11, 12). On inclut parmi les individus à risque ceux qui ont des antécédents d'athérosclérose ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire, un âge avancé, une insuffisance du débit cardiaque, des troubles d'hypercoagulabilité, des périodes d'immobilité prolongées ou une hyperviscosité sanguine diagnostiquée ou soupçonnée. Quoique le risque d'effet indésirable thrombotique susceptible de survenir à la suite de l'administration de HepaGam B soit très faible, il faut faire preuve de vigilance chez les patients ayant une hyperviscosité, y compris ceux ayant des cryoglobulines ou une chylomicronémie à jeun, un taux triacylglycérols (triglycérides) considérablement élevés ou des gammopathies monoclonales (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire**). Administrez HepaGam B à la vitesse de perfusion la plus faible possible aux patients à risque de manifester un accident thrombotique.

Rénal

On a signalé que des immunoglobulines (humaines) administrées par voie intraveineuse ont causé une dysfonction rénale chez des patients prédisposés à une néphropathie aiguë ou souffrant d'insuffisance rénale. Chez de tels patients, il est conseillé d'administrer les immunoglobulines (humaines) par voie intraveineuse à des concentrations et vitesses de perfusion minimales. Quoique des cas de dysfonction rénale aient été signalés par suite de l'administration intraveineuse d'immunoglobulines (humaines) variées (13, 14, 15), la grande majorité de ces signalements faisaient intervenir des produits contenant un stabilisant de sucrose. **HepaGam B ne contient pas de stabilisant de sucrose.** Il est toutefois recommandé d'évaluer la fonction rénale du patient avant de lui administrer HepaGam B et à intervalles appropriés par la suite, surtout s'il risque de présenter une néphropathie aiguë. Si une dysfonction rénale se manifeste, évaluez la pertinence, par un examen clinique, de ralentir la vitesse de perfusion de HepaGam B ou d'abandonner le traitement.

Sensibilité/Résistance

Quoique l'on n'ait signalé aucune réaction allergique à la suite de l'administration de HepaGam B, (voir **Aperçu des effets indésirables au médicament**), l'épinéphrine et de la diphenhydramine doivent être mises à la disposition en cas de réaction allergique.

HepaGam B renferme une quantité infime d'IgA (<40 µg/mL). Les patients ayant des anticorps connus à l'IgA peuvent présenter un risque accru d'hypersensibilité et de réactions anaphylactiques graves. HepaGam B est contre-indiqué chez les patients avec une déficience en IgA et des anticorps à l'IgA ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Populations particulières

Femmes enceintes:

HepaGam B n'a pas fait l'objet d'études sur la reproduction animale. On ignore aussi s'il entraîne des effets nuisibles sur le fœtus quand il est administré à une femme enceinte ou s'il nuit à la fécondité. Cependant, les immunoglobulines ont été souvent et pendant de nombreuses années administrées durant la grossesse sans produire aucun effet négatif apparent sur la fécondité (16). Les risques et les bienfaits de son administration doivent être évalués pour chaque cas individuel.

Durée de l'exposition durant la grossesse lors d'essais cliniques: aucune expérience.

Femmes qui allaitent:

On ignore si HepaGam B est sécrété dans le lait maternel. Néanmoins, comme de nombreux médicaments le sont, la prudence est de mise lors de l'administration de HepaGam B à une femme qui allaite.

Pédiatrie (<18 ans):

HepaGam B a été jugé sécuritaire et efficace dans la prévention de la transmission verticale du virus de l'hépatite B. Le taux de protection contre le développement de l'hépatite B chez ces enfants dont la mère est porteuse d'antigènes HBs a atteint 98%. Aucun problème relatif à l'innocuité n'a été observé au cours de l'essai.

Gériatrie (>65 ans):

L'innocuité et l'efficacité de HepaGam B chez des sujets en gériatrie n'ont pas été établies.

Surveillance et essais de laboratoire

Le niveau d'anticorps anti-HBs sériques des patients avec transplantation hépatique doit être surveillé régulièrement.

Évaluation et surveillance des facteurs de risque thrombotiques

En fonction du risque accru de thrombose susceptible de survenir, il faudra penser mesurer la viscosité du sang au préalable chez les patients à risque d'une hyperviscosité, y compris ceux ayant des cryoglobulines ou une chylomicronémie à jeun, un taux de triglycérides nettement élevé ou des gammopathies monoclonales.

Test de glycémie

Le maltose contenu dans HepaGam B peut fausser les relevés de certains types de glucomètres, notamment ceux qui utilisent l'enzyme PQQ-GDH (pyrroloquinoline quinone glucose déshydrogénase). Cela peut produire un relevé faussement élevé de la glycémie et, par conséquent, entraîner l'administration d'une dose trop forte d'insuline pouvant provoquer une hypoglycémie potentiellement mortelle. De véritables cas d'hypoglycémie pourraient aussi ne pas être traités en raison des relevés faussement élevés masquant la glycémie réelle.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables au médicament

Prophylaxie post-exposition

Dans le cadre de l'essai clinique HB-004, 253 nouveau-nés dont la mère est porteuse de l'antigène HBs ont reçu une dose unique de HepaGam B et de vaccin contre l'hépatite B par voie intramusculaire dans les douze heures suivant la naissance. Au total, 531 effets indésirables ont été signalés chez 159 nouveau-nés (63%). La diarrhée (57 réactions) et la pyrexie (52 réactions) figurent parmi les effets indésirables les plus souvent signalés. La plupart de ces effets indésirables étaient d'intensité légère. Un seul effet indésirable, soit l'induration des cuisses droite et gauche, a été attribué possiblement au traitement. Au total, 43 effets indésirables graves ont été saisis sur les Compte-rendus d'observation de 38 nouveau-nés au cours de l'étude. Aucun d'entre eux n'était relié à l'administration de HepaGam B.

En outre, 42 personnes adultes de sexe masculin ou féminin ont reçu une dose unique de HepaGam B et de vaccin contre l'hépatite B dans les 48 heures suivant l'exposition possible au virus de l'hépatite B (en raison d'une piqûre avec des aiguilles, d'une morsure, d'une coupure ou autre). Au total, 69 effets indésirables on été signalés chez 25 patients (60%). L'effet indésirable le plus fréquent était la céphalée (12 réactions). La plupart de ces événements étaient d'intensité légère. Dix-neuf effets indésirables ont été attribués possiblement à l'administration de HepaGam B. La nausée, la pyrexie, l'arthralgie, la myalgie et la céphalée figurent parmi les effets indésirables les plus souvent signalés.

AC-C Prévention de la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique

Les réactions indésirables à un médicament les plus prévisibles consécutives à l'administration intraveineuse d'immunoglobulines telles que HepaGam B sont les frissons, la fièvre, les céphalées, les vomissements, les réactions allergiques, la nausée, l'arthralgie et les douleurs modérées dans le bas du dos (8, 9, 17). À l'issue d'essais cliniques menés chez des patients ayant reçu une transplantation hépatique, deux réactions indésirables au médicament comme des tremblements et de l'hypotension ont été signalées chez deux des quatorze patients ayant reçu des injections intraveineuses de HepaGam B (18). À l'issue d'études menées chez des sujets volontaires en bonne santé, une seule réaction indésirable a été signalée chez les 70 sujets adultes ayant reçu une injection intramusculaire de HepaGam B (18).

Quoiqu'aucune réaction anaphylactique n'ait été signalée à la suite de l'administration de HepaGam B, des réactions anaphylactiques ont été signalées dans de rares occasions après l'administration intraveineuse de produits d'immunoglobuline humaine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**) (19).

Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques, peu courants

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Transplantation hépatique en cas d'hépatite B

À l'occasion d'un essai clinique en cours, seulement deux réactions indésirables au médicament ont été signalées à la suite de 313 injections de HepaGam B (<1%) chez 14 patients ayant subi une transplantation hépatique. Ces réactions ont été signalées à l'occasion de l'analyse provisoire d'un essai clinique de phase III portant sur HepaGam B utilisé pour prévenir la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique. Cette étude a utilisé le schéma posologique recommandé au Tableau 4 (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Les deux réactions indésirables au médicament, soit des tremblements et de l'hypotension, ont été signalées par deux patients. Toutes les réactions ont été associées à une seule perfusion de HepaGam B administrée durant la première semaine après la transplantation. Elles se sont dissipées le jour même et ne sont pas réapparues à l'occasion des perfusions ultérieures de HepaGam B.

Études chez des sujets volontaires en bonne santé

Soixante-dix hommes et femmes volontaires en bonne santé ont reçu une dose unique de HepaGam B ou d'immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B par voie intramusculaire à l'occasion d'essais cliniques (18). Dix-sept sujets ont signalé 30 effets indésirables après l'administration de HepaGam B. Les effets indésirables les plus souvent signalés l'ont été par quatre sujets (6%) qui ont éprouvé des céphalées, sept autres (10%), les symptômes du rhume ou de la grippe et deux autres (3%), des étourdissements ou évanouissements. La plupart de ces réactions étaient d'intensité légère. Un effet indésirable, soit un épisode de nausée, a été jugé lié au médicament. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé. Un nombre similaire de sujets du groupe de comparaison a signalé des effets indésirables.

Résultats anormaux: hématologie et chimie clinique

Aucune valeur anormale relative à l'hématologie ou à la chimie clinique n'a été signalée en rapport avec l'administration de HepaGam B.

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Les effets indésirables ci-dessous ont été signalés après l'approbation de l'utilisation de HepaGam B. Étant donné que ces réactions ont été signalées volontairement par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'offrir une estimation fiable de leur fréquence ou d'établir une relation causale à l'exposition au médicament.

Voici ci-dessous la classification des systèmes d'organes pour les effets indésirables signalés:

Affections cardiaques:	Tachycardie sinusale
Affections gastro-intestinales:	Douleur abdominale
	Nausées
Troubles généraux et anomalies au site d'administration:	Asthénie
	Douleur thoracique
	Frissons
	Sensation de froid
	Sensation de chaud
	Syndrome pseudogrippal
	Malaise
	Douleur
	Fièvre
Affections du système immunitaire:	Réaction anaphylactoïde
	Choc anaphylactique
	Hypersensibilité
Investigations:	Lipase augmentée
	Transaminases augmentées
Affections musculo-squelettiques et systémiques:	Dorsalgie
	Douleur inguinale
Affections du système nerveux:	Sensation vertigineuse
	Céphalées
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:	Dyspnée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané:	Sueur froide
	Éruption érythémateuse
Affections vasculaires:	Bouffée congestive

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses pouvant entraîner des conséquences graves

Vaccins à virus vivant atténué: l'administration d'immunoglobulines peut entraver l'efficacité des vaccins à virus vivant atténué pour une période de trois mois ou plus (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu**).

Aperçu

L'administration d'immunoglobulines peut entraver l'efficacité des vaccins à virus vivant atténué comme les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle (17, 20, 21). L'administration de vaccins à virus vivant atténué doit être reportée d'environ trois mois après l'administration de HepaGam B (immunoglobuline [humaine] anti-hépatique B injectable). Les personnes ayant reçu HepaGam B moins de 14 jours après l'administration d'un vaccin à virus vivant atténué doivent être revaccinées trois mois après le traitement à l'immunoglobuline, à moins que les résultats de tests sérologiques ne révèlent la présence d'anticorps (22).

Il n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation concomitante de HepaGam B et d'autres médicaments.

Les anticorps présents dans HepaGam B peuvent interférer avec certains tests sérologiques (voir **Effets au médicament sur les essais de laboratoire**).

Interactions médicament-médicament

Tableau 1 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B	Référence	Effet	Commentaire clinique
Vaccins à virus vivant atténué (p. ex. rougeole, rubéole, oreillons et varicelle)	T	L'immunoglobuline peut entraver l'efficacité du vaccin	Si l'administration de l'immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B survient moins de 14 jours après l'administration du vaccin vivant, il faut envisager de vacciner le patient de nouveau.

Légende: T = Théorique

L'administration de vaccins à virus vivants atténués avant ou après l'administration de HepaGam B doit être conforme aux recommandations du Comité consultatif canadien de l'immunisation (22).

Les interactions du produit avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-aliment

Les interactions du produit avec les aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions du produit avec les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets au médicament sur les essais de laboratoire

Après l'administration d'une immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B, une augmentation passagère d'anticorps passivement transférés dans le sang des patients peut produire des relevés faussement positifs des tests sérologiques (p. ex., test de « Coombs »).

Le maltose contenu dans HepaGam B peut fausser les relevés de certains types de glucomètres, notamment ceux reposant sur la méthode du GDH-PQQ (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Test de glycémie**). Même si HepaGam B est administré par voie intraveineuse, compte tenu de la possibilité de produire un relevé de glycémie faussement élevés, seuls les tests spécifiques au glucose devraient être utilisés pour mesurer ou surveiller la glycémie chez les patients recevant par voie parentérale des produits contenant du maltose, y compris HepaGam B).

Les renseignements sur les systèmes de mesure de glycémie, y compris les bandelettes tests, doivent être attentivement examinés pour savoir si le système convient quand on utilise des produits parentéraux contenant du maltose. En cas de doute, communiquez avec le fabricant pour vérifier que le système convient avec l'usage des produits parentéraux contenant du maltose.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Prophylaxie post-exposition

HepaGam B est administré par voie intramusculaire conformément aux directives ci-dessous dans la prophylaxie post-exposition.

Il importe d'utiliser un flacon différent ainsi qu'une seringue et une aiguille stériles pour chaque patient évitant ainsi la transmission d'agents infectieux.

HepaGam B peut être administré simultanément (mais à un site différent) à un vaccin anti-hépatique B, ou jusqu'à un mois avant celui-ci, sans que la réaction immunitaire active au vaccin ne soit altérée (6, 7). L'efficacité des vaccins à virus vivant atténué peut toutefois être atténuée par l'administration d'immunoglobulines et il peut être nécessaire de vacciner le patient à nouveau.

Exposition aiguë à du sang contenant l'antigène HBs

Le tableau 2 ci-dessous présente un résumé des paramètres de la prophylaxie par HepaGam B par suite d'une lésion percutanée (piqûre d'aiguille, morsure, coupure) ou d'une exposition des membranes oculaires ou des muqueuses à du sang en fonction de la source de l'exposition et de l'état de vaccination de la personne. Pour que le traitement soit plus

efficace, la prophylaxie passive par HepaGam B doit être administrée dès que possible après l'exposition du fait que sa valeur après sept jours suivant l'exposition est incertaine (6, 7). Injectez 0,06 mL/kg de poids corporel par voie intramusculaire le plus tôt possible après une exposition et dans les 24 heures si possible. Consultez la notice d'accompagnement du vaccin anti-hépatique B pour connaître la posologie du vaccin.

Chez les personnes qui refusent de se faire vacciner contre l'hépatite B ou qui ne réagissent pas à ce vaccin, une deuxième dose de HepaGam B doit être administrée un mois après la première dose.

Tableau 2 Recommandations relatives à la prophylaxie de l'hépatite B par suite d'une lésion percutanée ou d'une exposition des muqueuses

Source	**Personne exposée**	
	Non vaccinée	**Vaccinée**
Porteur positif de l'antigène HBs	1. Administrez immédiatement l'immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B x 1[a] 2. Commencez à administrer une série de vaccins anti-hépatique B[b]	1. Vérifiez si la personne exposée possède les anticorps anti-HBs 2. Si les anticorps sont inadéquats[c], administrez l'immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B x 1 immédiatement et soit une dose de rappel du vaccin anti-hépatique B ou une deuxième dose d'immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B[a] un mois plus tard.
Source connue – personne très à risque d'être porteuse de l'antigène HBs	1. Commencez à administrer une série de vaccins anti-hépatique B 2. Vérifiez si la source a l'antigène HBs. Si c'est le cas, administrez l'immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B x 1	1. Vérifiez si la source a l'antigène HBs seulement si la personne exposée ne réagit pas au vaccin. Si la source a l'antigène HBs, administrez immédiatement l'immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B x 1 et soit une dose de rappel du vaccin anti-hépatique B ou une deuxième dose d'immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B*, un mois plus tard.[d]
Source connue – personne peu à risque d'être porteuse de l'antigène HBs	Commencez à administrer une série de vaccins anti-hépatique B	Aucune action requise
Source inconnue	Commencez à administrer une série de vaccins anti-hépatique B	Aucune action requise

[a] Dose d'immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B de 0,06 mL/kg (intramusculaire).

[b] Consultez les recommandations du fabricant concernant la posologie.

[c] Si le taux d'anticorps anti-HBs est inférieur à 10 mUI/mL par dosage radioimmunologique, négatif par dosage immunoenzymatique.

[d] Il est préférable d'administrer deux doses d'immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B avoir administré au moins quatre doses de vaccin.

Prophylaxie de nouveau-nés dont la mère est porteuse de l'antigène HBs avec ou sans l'antigène HBe

Le tableau 3 illustre le calendrier recommandé relatif à la prophylaxie anti-hépatique B de nouveau-nés dont la mère est reconnue porteuse de l'antigène HBs ou n'a pas fait l'objet de tests de dépistage. Les nouveau-nés dont la mère est porteuse de l'antigène HBs doivent recevoir 0,5 mL de HepaGam B après leur stabilisation physiologique, de préférence dans les douze heures suivant la naissance. La vaccination contre l'hépatite B doit être entreprise simultanément (à moins d'être contre-indiquée). La première dose de vaccin doit être donnée simultanément à HepaGam B, à un site différent toutefois. Les doses subséquentes de vaccin doivent être administrées conformément aux recommandations du fabricant. Les femmes admises pour un accouchement n'ayant pas fait l'objet de tests de dépistage de l'antigène HBs en période prénatale doivent subir ce test. Pendant l'attente des résultats, le nouveau-né doit recevoir un vaccin anti-hépatique B dans les douze heures suivant la naissance (voir la posologie recommandée par le fabricant). S'il s'avère que la mère est porteuse de l'antigène HBs, le nouveau-né doit recevoir 0,5 mL de HepaGam B dès que possible et dans les sept jours suivant la naissance; cela dit, l'efficacité de HepaGam B administré chez le nouveau-né de plus de 48 heures est inconnue (23). Les tests de dépistage de l'antigène HBs et des anticorps anti-HBs sont recommandés entre l'âge de douze et quinze mois. Si l'antigène HBs n'est pas décelé, mais que des anticorps anti-HBs sont observés, le nourrisson a été protégé (6).

Tableau 3 Calendrier recommandé relatif à l'immunoprophylaxie anti-hépatique B visant à prévenir la transmission du virus de l'hépatite B en période périnatale (6)

Âge du nouveau-né		
Administrer	**Nouveau-né dont la mère est reconnue porteuse de l'antigène HBs**	**Nouveau-né dont la mère n'a pas fait l'objet de tests de dépistage de l'antigène HBs**
Première vaccination[a] Immunoglobuline (humaine) anti-hépatite B [b]	À la naissance (dans les 12 heures) À la naissance (dans les 12 heures)	À la naissance (dans les 12 heures) Si les tests révèlent que la mère est porteuse de l'antigène HBs, administrez une dose au nouveau-né le plus tôt possible, dans un délai maximal d'une semaine après la naissance
Deuxième vaccination[a]	1 mois	1 à 2 mois
Troisième vaccination[a]	6 mois[c]	6 mois[c]

[a] Voir la posologie recommandée par le fabricant

[b] Administrez 0,5 mL par voie intramusculaire à un site différent de celui utilisé pour la vaccination

[c] Voir les recommandations de l'ACIP (6)

Rapports sexuels avec une personne porteuse de l'antigène HBs

Toute personne à risque dont le partenaire sexuel a une infection aiguë à l'hépatite B doit recevoir une dose unique de HepaGam B (0,06 mL/kg) et une série de vaccins anti-hépatique B (si le vaccin n'est pas contre-indiqué) dans les quatorze jours suivant le dernier rapport sexuel ou si les rapports sexuels avec la personne infectée se poursuivront. L'administration du vaccin et de HepaGam B peut contribuer à l'efficacité du traitement

post-exposition. Le vaccin confère l'avantage complémentaire d'offrir une protection prolongée (6, 7).

Exposition dans un milieu où vit une personne ayant une infection aiguë au virus de l'hépatite B

La prophylaxie des nourrissons de moins de douze mois par 0,5 mL de HepaGam B et d'un vaccin anti-hépatique B est indiquée quand la mère ou le principal soignant du nourrisson a une infection aiguë au virus de l'hépatite B. La prophylaxie en cas de contact dans un milieu de vie où vivent d'autres personnes ayant une infection aiguë au virus de l'hépatite B n'est pas indiquée à moins qu'il n'y ait eu une exposition identifiable avec le cas de référence, par exemple par suite du partage d'une brosse à dent ou d'un rasoir. Ces expositions doivent être traitées comme un rapport sexuel. Si le cas de référence devient porteur du virus de l'hépatite B, toutes les personnes ayant été en contact avec lui doivent recevoir un vaccin anti-hépatique B (6, 7).

Administration

HepaGam B doit être préparé en vue de son administration par voie intramusculaire dans des conditions d'asepsie. **NE PAS REMUER LE FLACON; ÉVITER DE FAIRE MOUSSER.** Avant leur administration, les médicaments administrés par voie parentérale doivent être inspectés visuellement pour déceler la présence de particules ou de signes de décoloration. HepaGam B doit être administré par voie intramusculaire dans les douze heures suivant la naissance d'un nouveau-né ou dans les 48 heures suivant l'exposition au virus chez un adulte. Injectez le produit dans le deltoïde ou dans la face antérolatérale de la cuisse d'un enfant né à terme. S'il est administré conjointement avec un vaccin anti-hépatique B, HepaGam B doit être injecté à un site différent pour prévenir la neutralisation du vaccin.

AC-C Prévention de la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique

Pour la prévention de la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique chez des patients adultes atteints d'hépatite B, HepaGam B, immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B injectable, doit être administré par voie intraveineuse pour atteindre des taux sériques d'anticorps anti-HBs supérieurs à 500 mUI/mL comme indiqué ci-dessous (8, 9).

Ces recommandations en matière de dosage s'appuient sur un examen systématique des rapports d'essais cliniques et sur une méta-analyse réalisés par la société Cangene (voir **PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES, ESSAIS CLINIQUES**). Il a été constaté que la prophylaxie par l'immunoglobuline anti-hépatique B est plus efficace lorsqu'elle est administrée à fortes doses (pour atteindre des taux d'anticorps anti-HBs supérieurs à 500 mUI/mL) pendant de longues périodes (plus de six mois). La posologie recommandée ci-dessous est conçue pour obtenir des niveaux d'anticorps anti-HBs supérieurs à 500 mUI/mL. Ce schéma posologique se fonde sur celui publié par Terrault et coll., (24) et revu par Shouval et Samuel (25). Il est actuellement l'objet d'une évaluation dans d'un essai clinique de phase III. Les recommandations relatives aux ajustements de la dose s'appuient sur les travaux de McGory et coll. (26), qui ont utilisé le même schéma posologique.

Posologie recommandée et modification posologique

Chaque dose de HepaGam B doit être administrée par voie intraveineuse à raison de 35 mL (10 920 UI d'anticorps anti-HBs). La première dose doit être administrée parallèlement à la transplantation hépatique (phase anhépatique) et suivie de doses ultérieures comme recommandé au Tableau 4. Les niveaux d'anticorps anti-HBs doivent être mesurés après la première semaine de traitement afin de permettre un ajustement initial de la posologie.

Tableau 4 Schéma posologique de HepaGam B

Phase anhépatique*	**Première semaine après l'intervention[a]**	**Mois 1, 2 et 3 après l'intervention**	**4e mois et suivants**
Dose initiale	Quotidiennement du jour 1 au jour 7	Aux quinzaines à compter du jour 14	Une fois par mois

[a] Les niveaux d'anticorps anti-HBs doivent être mesurés après la première semaine de traitement afin de permettre un ajustement initial de la posologie.

Des ajustements de la dose de HepaGam B peuvent être nécessaires chez les patients qui n'atteignent pas des taux d'anticorps anti-HBs de 500 mUI/mL au cours de la première semaine qui suit la transplantation hépatique. Les patients qui subissent des pertes sanguines lors d'une intervention ou qui sont soumis à un drainage de liquide abdominal (>500 mL) ou à une plasmaphérèse sont particulièrement susceptibles de perdre d'importantes quantités d'anticorps anti-HBs circulants. Il est recommandé d'ajuster la dose comme suit:

- le schéma posologique doit être augmenté à 5 460 UI (17,5 mL i.v.) toutes les six heures jusqu'à ce que le niveau d'anticorps anti-HBs ciblé soit atteint (26).

Une surveillance systématique des taux sériques d'antigènes de surface de l'hépatite B, du virus de l'hépatite B à ADN et d'antigènes e de l'hépatite B doit être effectuée afin d'évaluer la pertinence de poursuivre le traitement par HepaGam B ou d'ajuster la dose.

Chez les patients qui manifestent des réactions indésirables au traitement, surtout au cours de la première période postopératoire lorsque des complexes immuns peuvent se former à partir de grandes quantités d'immunoglobuline anti-hépatique B liée aux antigènes de surface de l'hépatite B par immunoprécipitation, la vitesse de perfusion de HepaGam B doit être ralentie. Les symptômes associés à la formation d'un complexe immun doivent être traités avec des antihistaminiques ou des analgésiques.

Dose oubliée

En cas d'omission d'une dose prévue, administrez HepaGam B dès que possible. La posologie ultérieure de HepaGam B devra être établie par le médecin traitant en fonction du schéma posologique du produit (voir **Posologie recommandée et modification posologique**).

Administration

HepaGam B doit être préparé en vue de son administration par voie intraveineuse dans des conditions d'asepsie. **NE PAS REMUER LE FLACON; ÉVITER DE FAIRE MOUSSER.** Avant leur administration, les médicaments administrés par voie parentérale

doivent être inspectés visuellement pour déceler la présence de particules ou de signes de décoloration.

- HepaGam B doit être administré par un tube de perfusion distinct i.v. à l'aide d'un ensemble d'administration intraveineux comportant un filtre intégré au tube et une pompe à perfusion à débit constant.
- Si vous préférez diluer HepaGam B avant l'administration intraveineuse, utilisez une dilution saline normale comme diluant.
- N'utilisez pas de solution aqueuse de dextrose (5%) (D5W).
- Le débit d'administration doit être réglé à 2 mL par minute.
- Le débit de perfusion doit être réduit à 1 mL par minute ou à un niveau moindre si le patient éprouve une gêne ou si la vitesse de perfusion pose problème.

SURDOSAGE

Les conséquences d'une surdose sont inconnues.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Prophylaxie post-exposition

Des études cliniques antérieures à 1983 et portant sur des immunoglobulines anti-hépatique B similaires à HepaGam B ont montré qu'il est avantageux d'administrer simultanément un vaccin anti-hépatique B et l'immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B par voie intramusculaire. Les Centers for Disease Control et le Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommandent d'administrer la prophylaxie combinée à la suite de certaines expositions au virus de l'hépatite B (6, 7). Les recommandations relatives à une post-exposition sont basées sur les données disponibles sur l'efficacité provenant principalement d'études menées chez des nouveau-nés (6, 7). Les cas d'hépatite B sont rarement observés par suite d'une exposition au virus de l'hépatite B chez des personnes ayant déjà des anticorps anti-HBs.

AC-C Prévention de la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique

La réinfection par le virus de l'hépatite B est la conséquence immédiate d'une réinfection du greffon, soit par des particules du virus en circulation, soit par des particules du virus en provenance des zones extrahépatiques, ou les deux.

Le mécanisme par lequel l'immunoglobuline anti-hépatique B protège le foie greffé contre une réinfection par le virus de l'hépatite B n'a pas encore été élucidé. Une des hypothèses suggère que les immunoglobulines anti-hépatiques B protègent les hépatocytes naïfs contre le relargage du virus de l'hépatite B en provenance des zones extrahépatiques en bloquant les récepteurs putatifs du VHB (25). Il se peut aussi que l'immunoglobuline neutralise les virions en circulation au moyen d'une immunoprécipitation et de la formation d'un complexe immun

ou qu'elle provoque une réaction de cytotoxicité dépendante des anticorps conduisant à la lyse des cellules cibles (25). De plus, il a été montré que l'immunoglobuline peut se lier aux hépatocytes et interagir avec les antigènes de surface de l'hépatite B à l'intérieur des cellules (27).

Quel que soit le mécanisme, il y a des preuves de réaction liée à la dose dans le traitement par les immunoglobulines anti-hépatique B (8, 9, 28).

AC-C Pharmacodynamique

Les produits d'immunoglobuline anti-hépatique B procurent une immunisation passive contre le virus de l'hépatite B, diminuent de façon significative la récurrence de l'hépatite B et augmentent les chances de survie du patient et du greffon par suite d'une transplantation hépatique chez les patients ayant des antigènes de surface de l'hépatite B (8, 24, 29).

L'efficacité clinique d'une prophylaxie par ce type d'immunoglobuline dans la prévention de la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique est liée à la dose, à la durée de l'administration et à l'état de réplication virale chez le patient au moment de la transplantation (8, 24, 29).

Il a été constaté que la prophylaxie par l'immunoglobuline anti-hépatique B est plus efficace lorsqu'elle est administrée à fortes doses (pour atteindre des taux d'anticorps anti-HBs supérieurs à 500 mUI/mL) pendant de longues périodes (plus de six mois) (5). Une méta-analyse des données des études a montré que les patients traités pendant longtemps par de fortes doses d'immunoglobuline anti-hépatique B affichent un taux de récurrence de l'hépatite B de 15,2%, comparativement à un taux de récurrence de 40,4% chez les sujets traités pendant longtemps par de faibles doses d'immunoglobuline anti-hépatique B (9). L'immunoprophylaxie à court terme par l'immunoglobuline anti-hépatique B peut retarder la récurrence de l'hépatite B, mais le taux global de réinfection est identique à celui des patients non traités (25). Par conséquent, il importe que le traitement se poursuive sur une longue période de temps.

L'absence de réplication virale (absence d'antigènes e de l'hépatite B et (ou) de virus de l'hépatite B à ADN dans le sérum) au moment de la transplantation hépatique est associée à un accroissement de l'efficacité de l'immunoglobuline anti-hépatique B (voir **PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES**, Tableau 9) (8, 9). En conclusion, HepaGam B est recommandé chez les patients qui ont peu ou qui n'ont pas de réplication virale au moment de la transplantation hépatique.

AC-C Pharmacocinétique

À l'heure actuelle, il n'existe aucune donnée pharmacocinétique disponible sur l'administration de HepaGam B par voie intraveineuse chez des patients ayant subi une transplantation hépatique. La capacité du schéma posologique présenté (voir Tableau 4 dans la partie **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**) de maintenir les taux d'anticorps anti-HBs a été examinée à l'occasion d'une analyse provisoire portant sur quatorze patients atteints d'hépatite B ayant reçu une transplantation hépatique dans un essai clinique en cours (18). Les niveaux d'anticorps anti-HBs prélevés avant et après chaque dose ont indiqué que le taux souhaité (500 mUI/mL) a été atteint après quelques premières doses de HepaGam B et que celui-ci s'est maintenu pendant l'année qui a suivi l'intervention chez douze des

quatorze patients. Comme indiqué ci-dessus dans la partie **Considérations relatives à la posologie**, ces taux étaient associés à l'efficacité du traitement (24, 25).

Le profil pharmacocinétique de HepaGam B après une injection intramusculaire de 0,06 mL/kg est résumé au Tableau 5.

Tableau 5 Sommaire des paramètres pharmacocinétiques consécutifs à une injection intramusculaire de HepaGam B chez des sujets volontaires en bonne santé

	C_{max}	$t_{½}$ (h)	ASC_{0-4}	Volume distribué
Moyenne de la dose unique	211,6 mUI/mL	24,5 jours	8 253,9 mUI*jour/mL	7,0 ±1,5 Litre

Absorption

Un essai pharmacocinétique de HepaGam B, immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B injectable, administré par voie intramusculaire à trente hommes et femmes volontaires en bonne santé a révélé des paramètres pharmacocinétiques similaires à ceux relevés par Scheiermann et Kuwert (30). Le volume distribué était de 7,0 L (plus ou moins 1,5 L). La concentration maximale de HepaGam B a été de 215,6 mUI/mL, taux atteint 5,4 jours (plus ou moins 2,4 jours) après l'administration. La concentration maximale d'anticorps anti-HBs obtenue par HepaGam B était conforme à celle de l'immunoglobuline anti-hépatique B offerte sur le marché lorsque comparée dans le même essai pharmacocinétique (18). Le délai d'action de HepaGam B est immédiat et celui pour atteindre l'état stationnaire entre les espaces intravasculaires et extravasculaires est d'environ cinq jours.

Distribution

La biodisponibilité de l'immunoglobuline humaine de l'hépatite B pour utilisation intraveineuse est complète et immédiate (17). La gammaglobuline est rapidement distribuée entre le liquide plasmatique et extravasculaire (17). Il est démontré que les produits à base d'immunoglobuline traversent peu les barrières hématoencéphaliques intactes (31).

Métabolisme

Les immunoglobulines et les complexes immuns sont dégradés dans le système réticulo-endothélial (17).

Excrétion

La demi-vie d'élimination de HepaGam B est de 24,5 jours après l'administration intramusculaire. Selon des études menées sur d'autres produits à base d'immunoglobulines (32), une légère diminution de la demi-vie d'élimination est prévisible en cas d'administration intraveineuse.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conservez au réfrigérateur (2 à 8°C). Ne le congelez pas. Ne l'utilisez pas après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Le produit doit être amené à la température ambiante ou à la température du corps avant son utilisation.

La solution doit être claire ou légèrement opalescente. N'utilisez pas de solutions qui paraissent troubles ou qui présentent des dépôts.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

HepaGam B, immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B injectable, se présente sous forme une solution stérile d'une fraction gammaglobuline purifiée (à 5% ou 50 mg/mL) contenant des anticorps dirigés contre les antigènes de surface de l'hépatite B (anticorps anti-HBs).

Composition

HepaGam B ne contient pas d'agent de conservation et est stabilisé avec du maltose à raison de 10% et de polysorbate 80 à raison de 0,03% (en poids). Chaque flacon est à usage unique.

Ingrédients:

- Protéine du plasma humain (≥ 96% gammaglobuline humaine)
- Maltose
- Polysorbate 80
- Peut contenir des traces de tri-n-butyl-phosphate et de Triton X-100®

Conditionnement

HepaGam B, immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B, est fourni comme suit:

Un carton contenant une dose unique de **1 mL** (>312 UI/mL) dans un flacon de verre de 3 mL muni d'un sceau de plastique détachable et un feuillet d'information

Un carton contenant une dose unique de **5 mL** (>312 UI/mL) dans un flacon de verre de 6 mL muni d'un sceau de plastique détachable et un feuillet d'information

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

HepaGam B, indiqué pour prévenir la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique, bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation accordée.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

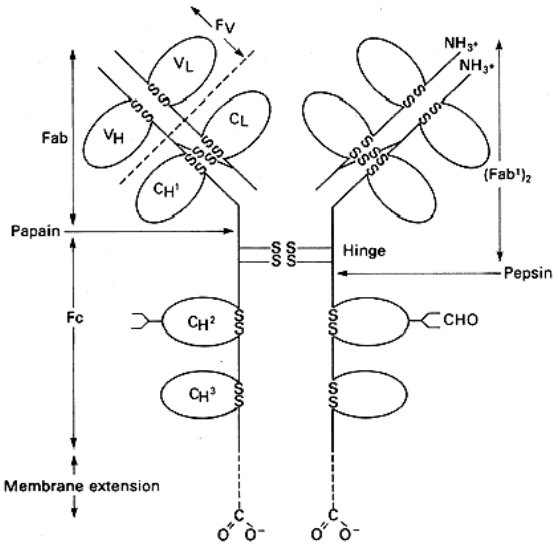
Substance pharmaceutique

Nom propre: Immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B

Nom chimique: Immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B

Formule moléculaire et masse moléculaire: Glycoprotéine d'environ 160 000 Da

Formule développée: Gammaglobuline (IgG)



Structure of an IgG molecules. Each chain is made up of a series of homology units of approximately 110 amino acids. The sites of proteolytic cleavage usually lie between the homology units. Membrane forms possess a hydrophobic C-terminal extension, but are otherwise identical in sequence to the secretory forms.

Propriétés physicochimiques: Protéine monomère ayant un coefficient de sédimentation de 7 S et un poids moléculaire variant entre 146 000 et 170 000 Da. Teneur en glucides d'environ 2 à 3%.

Caractéristiques du produit

HepaGam B, immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B injectable, se présente sous forme d'une solution stérile d'une fraction gammaglobuline purifiée (à 5% ou 50 mg/mL) contenant des activateurs polyclonaux dirigés contre les antigènes de surface de l'hépatite B (anticorps anti-HBs). Il est préparé à partir de plasma humain provenant de donneurs dont le niveau d'anticorps anti-HBs est élevé. Ce plasma est purifié par chromatographie sur colonne d'échange d'anions (1, 7). Le processus de fabrication comprend deux étapes pendant lesquelles le virus est inactivé ou éliminé, un traitement au solvant-détergent (au tri-n-butyl-phosphate et au Triton X-100®) et une filtration par un filtre à virus Planova 20 nm (voir **Inactivation virale**) (3, 4, 5).

La potentialité du produit est exprimée en unités internationales (UI) par comparaison à la préparation référence de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) relative aux immunoglobulines anti-hépatiques B. Chaque flacon contient plus de 312 UI/mL.

Inactivation virale

Le plasma contenant des anticorps anti-HBs est recueilli dans des établissements de prélèvement sanguin autorisés par la FDA américaine. Les donneurs, soigneusement sélectionnés, doivent répondre à des critères d'ordre physique et se soumettre à des questionnaires et entrevues visant à évaluer le risque d'exposition à certains virus. Pour chaque don de plasma, on vérifie la présence d'anticorps du VIH 1 et 2, des anticorps de l'hépatite C et des antigènes de l'hépatite B. Des tests de réaction en chaîne de la polymérase ont aussi été effectués pour détecter la présence de virus avec enveloppe (hépatite C, VIH-1 et hépatite B) et sans enveloppe (hépatite A et parvovirus B-19) dans de petits pools de plasma représentant chacun des dons utilisés dans la fabrication de HepaGam B. Par mesure de précaution supplémentaire, on vérifie la présence d'antigènes de l'hépatite B dans chaque pool de plasma.

Pour accroître encore plus l'innocuité du produit et réduire le risque de transmission virale, le processus de fabrication de HepaGam B fait intervenir deux étapes d'inactivation et d'élimination des virus. Le traitement solvant-détergent au tri-n-butyl-phosphate et au Triton X-100® inactive efficacement les virus à enveloppe connus comme celui de l'hépatite C et de l'immunodéficience humaine (VIH) en détruisant de manière irréversible l'enveloppe lipidique (3, 4). Un filtre à virus Planova 20 nm élimine les virus à enveloppe lipidique et les virus non-enveloppés en fonction de leur taille (4, 5). Ces deux étapes visent à accroître l'innocuité du produit grâce à l'élimination efficace de plusieurs virus dont le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'herpès, les virus de l'hépatite B et C et grâce à la réduction du risque de transmission virale. L'inactivation de virus modèles à enveloppe et sans enveloppe ainsi que la diminution de leur nombre ont été validées à l'occasion d'études de laboratoire, comme présenté au Tableau 6.

Tableau 6 Réduction moyenne du nombre de virus mesurée par des études de validation (4)

	Virus à enveloppe			**Virus sans enveloppe**			
Génome	**ARN**		**ADN**	**ARN**		**ADN**	
Virus	VIH-1	VDBV	VPR	VHA	VEM	MMV	PVP
Famille	Rétro	Flavi	Herpès	Picorna		Parvo	
Taille (nm)	80–100	50–70	120–200	25–30	30	20–25	18–24
Chromatographie par échange d'anions (séparation)	Non évalué			2,3	n.é.	3,4	n.é.
Filtration 20 N (tri par taille)	≥4,7	≥3,5	≥5,6[a]	n.é.	4,4	n.é.	3,5[b]
Solvant/détergent	>4,7	≥7,1	≥5,4	Non évalué			
Réduction totale (log10)	**≥9,4**	**≥10,6**	**≥11,0**	**2,3**	**4,4**	**3,4**	**3,5**

Abréviations:

VIH-1: virus de l'immunodéficience humaine-1; virus pertinent pour le virus de l'immunodéficience humaine-1 et servant de modèle pour le VIH-2

VDBV: virus de la diarrhée des bovins; virus servant de modèle pour le virus de l'hépatite C (VHC) et le virus du Nil occidental

VPR: virus de la pseudorage; virus servant de modèle pour les grands virus à enveloppe et à ADN, dont celui de l'herpès

VHA: virus de l'hépatite A humaine; virus servant de modèle pour le virus de l'hépatite A humaine et pour les petits virus sans enveloppe en général

VEM: virus encéphalomyocardite; virus servant de modèle pour l'hépatite A humaine et pour les petits virus sans enveloppe en général

MMV: microvirus de la souris; virus servant de modèle pour le parvovirus humain B19 et pour les petits virus sans enveloppe en général

PVP: parvovirus porcin; virus servant de modèle pour le parvovirus humain B19 et pour les petits virus sans enveloppe en général

n.é.: non évalué

[a] Le virus de la pseudorage (VPR) a été retenu par le préfiltre de 0,1 µm durant la validation. Comme le processus de fabrication utilise un préfiltre de 0,1 µm avant le filtre 20N, on peut prétendre à une réduction de 5,6.

[b] Une clairance de 1,25 log supérieure à celle du préfiltre de 0,1 µm a été obtenue lors d'un des cinq cycles PVP de filtration du filtre 20N. Comme le processus de fabrication utilise un préfiltre de 0,1 µm avant le filtre 20N, une valeur de 1,25 log a été ajoutée à la clairance de 2,2 log obtenue avec le filtre 20N, et la valeur de 3,5 a été utilisée pour déterminer le facteur logarithmique de réduction moyen.

ESSAIS CLINIQUES

Essais cliniques de post-exposition chez des populations

Une étude clinique a servi à mesurer l'efficacité et l'innocuité de HepaGam B dans la prophylaxie post-exposition de deux populations différentes: nouveau-nés dont la mère est porteuse de l'antigène HBs (groupe transmission verticale) et adultes possiblement exposés

au virus de l'hépatite B (groupe transmission horizontale). Le Tableau 7 présente un résumé des données démographiques relatives à cette étude.

Tableau 7 Résumé des données démographiques de patients relatives à une étude de la prophylaxie post-exposition

Numéro de l'étude	Type d'étude	Posologie, voie d'administration, durée	Sujets participant à l'étude	Sexe	Âge
HB-004	étude de phase 3 multicentrique, ouverte sans répartition aléatoire et contrôlée historiquement	0,5 mL i.m. administré une fois dans les 12 heures suivant la naissance	253 nouveau-nés dont la mère est porteuse de l'antigène HBs; 178 dans le groupe d'analyse de l'efficacité	M: 137 (54,2%); F: 116 (45,8%)	moins de 12 heures
		0,06 mL/kg i.m. administré une fois dans les 48 heures suivant l'exposition au virus de l'hépatite B	42 adultes ont reçu le produit, 23 ont participé jusqu'à la fin	M: 17 (40,5%) F: 25 (59,5%)	37,8 (10,3) ans; écart de 20,5–57,4

Les nouveau-nés et les adultes ayant participé à l'étude HB-004 ont aussi reçu un vaccin anti-hépatique B au jour 0, simultanément à HepaGam B, et aux jours 30 et 180, conformément aux recommandations du fabricant. Par suite de l'administration de HepaGam B, tous les nouveau-nés ont été suivis pendant un an pour des raisons de sécurité. Le suivi des adultes a duré six mois.

Tableau 8 Taux de protection contre une infection par le virus de l'hépatite B chez des nouveau-nés dont la mère est porteuse de l'antigène HBs et qui ont reçu HepaGam B dans les 12 heures suivant la naissance ainsi qu'un vaccin anti-hépatique B

N	Taux de protection	Intervalle de confiance de 95%
178	0,978	(0,944; 0,994)

Limites exactes de l'intervalle de l'intervalle de confiance de la proportion binomiale établie à l'aide de la méthode de distribution *F*

Parce que l'on a décelé l'antigène HBs chez quatre nouveau-nés au cours de l'étude, un taux de protection de 0,98 (174/178) a été atteint (Tableau 8). Le taux de protection de HepaGam B n'était pas inférieur au taux de protection de référence historique de 0,97 (la limite de fiabilité de 95% relative au taux de protection évalué était supérieure à 0,92). À noter que les tests de dépistage de l'antigène HBs de chacun des quatre nouveau-nés devenus porteurs de cet antigène en cours d'étude sont par la suite devenus négatifs. Deux d'entre eux sont devenus séroconvertis et ont produit des anticorps anti-HBs en cours d'étude. Les tests de dépistage des anticorps anti-HBs des deux autres nouveau-nés se sont révélés négatifs (anti-HBs <10 mUI/mL) après un suivi d'un an. Des anticorps anti-HBc (IgM), indiquant une réinfection par le virus de l'hépatite B, ont été décelés chez l'un des quatre nouveau-nés.

Au total, 42 adultes ont reçu HepaGam B et le vaccin anti-hépatique B. Vingt-trois d'entre eux ont participé jusqu'à la fin de l'étude. Aucun des 23 adultes n'est devenu positif à l'égard de l'antigène HBs en cours d'étude. Les résultats relatifs à l'efficacité chez les 19 autres adultes sont inconnus.

HepaGam B est donc efficace, administré conjointement à un vaccin anti-hépatique B, dans la prophylaxie post-exposition contre l'infection par le virus de l'hépatite B.

AC-C Essais cliniques chez des patients ayant reçu une transplantation hépatique

Une étude clinique de phase III sur HepaGam B, immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B injectable, chez des sujets ayant subi une transplantation hépatique est en cours. Il est possible d'obtenir les résultats provisoires sur l'efficacité obtenus des seize premiers sujets ayant terminé l'étude.

De plus, la société Cangene a effectué une revue systématique de la documentation sur les essais cliniques et une méta-analyse. Celles-ci admettent l'efficacité de la prophylaxie par l'immunoglobuline anti-hépatique B pour prévenir la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique. Un résumé de cette revue figure ci-après.

Revue systématique de la documentation sur les essais cliniques et méta-analyse

Un grand nombre de rapports de la documentation ont montré que le traitement par l'immunoglobuline anti-hépatique B s'est avéré efficace pour réduire la récurrence de l'hépatite B et pour augmenter le taux de survie du greffon et des patients à la suite d'une transplantation hépatique chez des patients portant les antigènes de l'hépatite B (8, 24, 29). Tout particulièrement, une étude européenne clé ayant porté sur 372 sujets consécutifs portant les antigènes de l'hépatite B provenant de 17 centres a établi l'efficacité de l'immunoprophylaxie à long terme employant de fortes doses d'immunoglobuline anti-hépatique B dans la prévention de la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique et celle-ci a modifié la pratique clinique pour ce type de problème médical (28). Une revue systématique et une méta-analyse de la documentation de cette étude ont été entreprises en vue de mesurer l'efficacité de l'immunoglobuline anti-hépatique B pour prévenir la récurrence du virus de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique (9).

La méta-analyse a examiné des rapports de documentation d'études cliniques sur la monothérapie par l'immunoglobuline anti-hépatique B et (ou) l'absence de prophylaxie à la suite d'une transplantation hépatique chez des sujets ayant l'hépatite B. Au total, 37 études menées chez 1 922 sujets ont été analysées. La conclusion la plus importante confirme l'efficacité de la prophylaxie de l'immunoglobuline anti-hépatique B dans la prévention de la récurrence du virus de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique par rapport à l'absence de prophylaxie. Les conclusions de la méta-analyse indiquent que la prophylaxie par l'immunoglobuline anti-hépatique B diminue sensiblement la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique, les taux de récurrence atteignant 37,5% chez les patients traités par l'immunoglobuline anti-hépatique B et 80,3% chez ceux n'ayant pas reçu le traitement (14). La méta-analyse a aussi montré une corrélation entre la diminution de la récurrence de l'hépatite B chez les patients recevant l'immunoglobuline et une diminution des décès attribuables à l'incidence du virus de l'hépatite B à la suite d'une transplantation

hépatique, les taux s'établissant à 14% chez les patients ne recevant pas l'immunoglobuline et à 5% chez ceux la recevant (9).

La prophylaxie par l'immunoglobuline anti-hépatique B est plus efficace quand celle-ci est administrée à fortes doses (pour atteindre des concentrations d'anticorps anti-HBs supérieures à 500 mUI/mL) pendant de longues périodes (plus de six mois) chez des patients dont le taux de réplication du virus de l'hépatite B mesuré est faible ou nul immédiatement avant la transplantation hépatique (9). Ces résultats figurent au Tableau 9.

Tableau 9 Conclusions d'une méta-analyse de la documentation illustrant l'efficacité de l'immunoglobuline anti-hépatique B administrée à long terme et à fortes doses

Groupe de traitement	**Récurrence du virus de l'hépatite B en pourcentage (n)**
Aucune prophylaxie	80,3% (n=362)
Prophylaxie par l'immunoglobuline anti-hépatique B (toutes durées et doses)	37,5% (n=1 496)
Prophylaxie à court terme par l'immunoglobuline anti-hépatique B	72,7% (n=166)
Prophylaxie à long terme par l'immunoglobuline anti-hépatique B	23,0% (n=1 028)
Prophylaxie à long terme et à faibles doses par l'immunoglobuline anti-hépatique B	40,4% (n=289)
Prophylaxie à long terme et à fortes doses par l'immunoglobuline anti-hépatique B	15,2% (n=254)
Prophylaxie à long terme et à fortes doses, réplicateurs	49,6% (n=27)
Prophylaxie à long terme et à fortes doses, non réplicateurs	5,4% (n=175)

Court terme traitement de moins de six mois

Long terme traitement de six mois ou plus

Faibles doses: taux ciblés d'anticorps anti-HBs entre 100 et 200 UI/L

Fortes doses: taux ciblés d'anticorps anti-HBs de 500 UI/L ou plus

Réplicateurs: présence confirmée du virus de l'hépatite B à ADN ou d'antigènes HBe au moment de la transplantation

Non réplicateurs: absence confirmée du virus de l'hépatite B à ADN ou d'antigènes HBe au moment de la transplantation

<u>Essais cliniques sur la prévention de la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique</u>

Un essai clinique visant à évaluer l'efficacité de HepaGam B dans la prévention de la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique a cours actuellement et celui-ci comporte 25 patients. Cette étude de supériorité multicentrique et ouverte est menée auprès de patients pour lesquels la présence d'antigènes de l'hépatite B ou l'absence d'antigènes HBe a été confirmée. Elle comporte deux groupes d'étude se composant d'un groupe de traitement actif de patients à qui l'on a administré le schéma posologique décrit de HepaGam B à compter de la date de la transplantation et pour un an par la suite et un second groupe contrôle de patients n'ayant reçu aucun traitement dont les données ont été étudiées de manière rétrospective et historique à partir de graphiques. Un rapport provisoire de cette

étude a évalué l'efficacité de HepaGam B dans la prévention du virus de l'hépatite B comparativement à un groupe contrôle rétrospectif de patients n'ayant reçu aucun traitement.

Tableau 10 Sommaire des données démographiques des patients ayant participé à des études cliniques sur l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique

No de l'étude	Type d'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets participant à l'étude (n=nombre)	Âge moyen (distribution)	Sexe
HB-005 (analyse provisoire)	étude de supériorité multicentrique et ouverte, historiquement contrôlée chez des patients recevant une transplantation hépatique pour lesquels la présence d'antigènes de l'hépatite B ou l'absence d'antigènes HBe a été confirmée	HepaGam B a été administré en perfusions intraveineuses à raison de plus de 10 000 UI par dose. Le schéma posologique prévoyait l'administration de 24 doses réparties sur une période d'un an (une première à la date de la transplantation hépatique, une par jour pendant sept jours, une aux quinzaines pendant trois mois et une par mois)	n=30 (n=16 dans le groupe HepaGam B et n=14, dans le groupe de contrôle rétrospectif n'ayant reçu aucun traitement)	48,8 ans (33 à 68 ans)	27 hommes ,3 femmes

L'analyse provisoire inclut des données provenant de 30 patients ayant reçu une transplantation hépatique, 16 patients traités par HepaGam B et ayant terminé l'étude et 14 patients d'un groupe de contrôle rétrospectif n'ayant reçu aucun traitement. Le groupe actif traité par HepaGam B (n=16) comptait 14 hommes et deux femmes dont l'âge moyen était de 47,5 ans (distribué entre 33 et 66 ans). Tous les patients du groupe actif étaient de type caucasien implantés en Turquie entre avril 2004 et juin 2005. Le groupe rétrospectif n'ayant reçu aucun traitement (n=14) comptait treize hommes et une femme dont l'âge moyen était de 50,2 ans (distribué entre 37 et 68 ans). Les patients du groupe de contrôle rétrospectif étaient de type caucasien (n=7,50%) ou asiatique (n=7,50%), implantés en Amérique du Nord entre octobre 1988 et avril 1992. Les patients des deux groupes avaient reçu une transplantation hépatique, avaient ou n'avaient pas d'antigènes de l'hépatite B, répondaient aux mêmes critères d'admission, avaient des antécédents médicaux et un statut similaires au moment de la transplantation établis par le modèle MELD (Model for End Stage Liver Disease) et (ou) la classification Child Pugh-Turcotte.

Tableau 11 Résultats provisoires de l'étude HB-005 portant sur la prévention de la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation hépatique

Résultat final principal	HepaGam B	Groupe rétrospectif de contrôle	Valeur prédictive (test de Fischer exact)
Proportion de récurrence du virus de l'hépatite B,% intervalle de confiance de 95%)	13,3 (0,2–33,9)	85,7 (57,2–98,2)	<0,001

On a observé un effet notable du traitement relativement au résultat final principal de l'efficacité du traitement dans la proportion de patients montrant une récurrence du virus de l'hépatite B (chez qui on a décelé la présence d'antigènes de l'hépatite B quatre semaines après une transplantation hépatique). Comme l'illustre le Tableau 11, la récurrence du virus de l'hépatite B a été observée chez 2/15 (13%) des patients traités par HepaGam B comparativement à 12/14 (86%) chez les patients du groupe contrôle n'ayant reçu aucun traitement. Les données d'un patient ayant reçu HepaGam B (sur 16 patients), décédé deux semaines après la transplantation, ont été exclues de toutes les autres analyses de l'efficacité, mais ont été intégrées à celles de la population associée à l'innocuité. Le décès était indépendant du VHB ou du médicament de l'étude.

La conclusion selon laquelle la monothérapie par HepaGam B à la suite d'une transplantation hépatique est efficace pour prévenir la récurrence du virus de l'hépatite B à la suite d'une transplantation hépatique est aussi confirmée par les résultats finaux secondaires du délai de récurrence, de la survie, des taux d'anticorps anti-HBs et des marqueurs biochimiques d'inflammation hépatique. Le délai de récurrence chez le groupe traité par HepaGam B a été de 365 jours chez les patients ayant des antigènes de l'hépatite B. En comparaison, les patients du groupe contrôle rétrospectif n'ayant reçu aucun traitement ont affiché un délai moyen de récurrence de 88 jours (intervalle de confiance de 95% de 47 à 125 jours). Les résultats sur la survie ont montré que 93% (14/15) des patients du groupe de traitement actif ont survécu pendant au moins un an après la transplantation hépatique comparativement à 43% (6/14) chez le groupe contrôle rétrospectif. Un patient du groupe actif est décédé 266 jours après la transplantation. En médiane, les décès sont survenus après 339 jours chez les patients du groupe contrôle rétrospectif et ce délai a été établi par la méthode de Kaplan-Meier. Les résultats finaux portant sur la récurrence du virus de l'hépatite B ont été consolidés par la chute observée des taux d'anticorps anti-HBs et par l'augmentation de la fonction hépatique au moment de la récurrence.

Études comparatives sur la biodisponibilité

Les paramètres pharmacocinétiques comparatifs de HepaGam B et d'une immunoglobuline anti-hépatique B offerte sur le marché obtenus à la suite de leur administration intramusculaire ont été mesurés chez des hommes et des femmes en bonne santé. Ces paramètres ont fait l'objet d'une étude unicentrique, comparative, aléatoire, à simple insu et en parallèle. Les paramètres pharmacocinétiques ont été obtenus par la mesure des taux d'anticorps anti-HBs dans le plasma pendant 84 jours (plus ou moins trois demi-vies de produits d'immunoglobuline).

L'étude a été menée chez 60 sujets volontaires en bonne santé. Le groupe de traitement par HepaGam B (n=30) comptait 16 hommes et 14 femmes dont l'âge moyen était de 35 ans, plus ou moins 10 ans (distribution 22 à 55 ans) et le poids moyen de 71,8 kg, plus ou moins 13,3 kg (distribution 46,5 à 93,0 kg). Le groupe de traitement comparatif (n=30) comptait 17 hommes et 13 femmes dont l'âge moyen était de 35 ans, plus ou moins 8 ans (distribution 22 à 54 ans) et le poids moyen de 69,0 kg, plus ou moins 10,1 kg (distribution 51,0 à 91,0 kg).

Tableau 12 Sommaire des données démographiques des patients ayant participé à l'étude pharmacocinétique

No de l'étude	Type d'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets participant à l'étude (n=nombre)	Âge moyen (distribution)	Sexe
HB-002	Étude unicentrique, aléatoire, à simple insu et en parallèle menée chez des sujets volontaires en bonne santé	Injection unique intramusculaire de 0,06 mL/kg	n=60 (30 dans chaque groupe de traitement)	35 ans (22 à 55 ans)	33 hommes, 27 femmes

Tableau 13 Paramètres pharmacocinétiques mesurés chez des sujets ayant reçu une dose de 0,06 mL/kg de HepaGam B ou d'une immunoglobuline anti-hépatique B de référence par voie intramusculaire

Paramètre	HepaGam B	Immunoglobuline anti-hépatique B de référence	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance de 90%
	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)			
ASC_t (mUI*jour/mL)	7356,7 7521,3 (20,6)	5267,7 5418,4 (23,2)	139,7	126,3–154,5
ASC_I (mUI*jour/mL)	8253,9 8477,4 (22,9)	6051,5 6208,6 (22,8)	136,4	123,2–151,0
C_{max} (mUI/mL)	211,6 215,6 (19,1)	153,5 157,2 (22,5)	137,9	125,9–151,1
T_{max} [a] (jours)	5,4 (43,9)	6,6 (38,9)		
$t_{½}$ [a] (jours)	24,5 (18,9)	24,4 (21,1)		

[a] Exprimé à titre de moyenne arithmétique (CV%) seulement.

Quand les rapports des moyennes géométriques et de l'intervalle de confiance de 90% ont été corrigés pour obtenir la mesure de la puissance, l'aire sous la courbe (ASC) et les concentrations maximales (C_{max}) étaient conformes aux critères de bioéquivalence standard.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Essais sur les animaux

L'immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B n'a pas fait l'objet d'essais de pharmacologie non clinique sur les animaux en raison des vastes connaissances sur l'administration intraveineuse et intramusculaire des immunoglobulines chez l'humain. Parce que le produit est d'origine humaine, on suppose qu'il est immunogène chez les animaux.

Essais chez les humains

Une étude unicentrique, aléatoire, à simple insu et en parallèle a été menée en vue de comparer l'innocuité et les paramètres pharmacocinétiques de HepaGam B et d'une immunoglobuline de référence administrés par voie intramusculaire à des hommes et à des femmes en bonne santé dans des conditions de jeûne.

Soixante-dix sujets ont été inscrits à cette étude. Soixante et un ont reçu une dose unique de HepaGam B ou de l'immunoglobuline de référence à raison de 0,06 mL/kg. Soixante sujets ont terminé l'étude (trente dans chaque groupe de traitement).

Les données sur l'innocuité et les paramètres pharmacocinétiques, mesurés grâce aux taux d'anticorps anti-HBs dans le plasma de tous les sujets ayant terminé l'étude, ont été recueillies durant 84 jours (trois demi-vies de produit).

La demi-vie de HepaGam B est de 24,5 jours, plus ou moins 4,6 jours, et le volume distribué est de 7,0 Litres plus ou moins 1,5 L. La concentration maximale de HepaGam B était de 215,6 mUI/mL et celle-ci a été atteinte en 5,4 jours, plus ou moins 2,4 jours.

Comme les rapports test:référence et l'intervalle de confiance de 90% relatifs aux paramètres $ASC_{0\text{-}T}$, $ASC_{0\text{-}inf}$ et C_{max} (données modifiées par logarithme) se sont avérés conformes au critère 0,8 à 1,25, on a conclu que HepaGam B est bioéquivalent à l'immunoglobuline de référence.

TOXICOLOGIE

L'immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B n'a pas fait l'objet d'études de toxicologie, car elle est fabriquée à partir d'ingrédients connus pour leur absence de toxicité aux taux utilisés dans le produit final.

RÉFÉRENCES

1. Bowman JM, Friesen DA, Pollock JM, Taylor WE. WinRho: Rh immune globulin prepared by ion exchange for intravenous use. Can Med Assoc J 1980; 123:1121-5.
2. Friesen AD, Bowman JM, Price HW. Column Ion Exchange Preparation and Characterization of an Rh Immune Globulin (WinRho) for Intravenous Use. J Appl Biochem 1981; 3:164-75.

3. Horowitz B. Investigations into the application of Tri(n–Butyl)Phosphate/Detergent Mixtures to Blood Derivatives. In: Morgenthaler J, editor. Virus Inactivation in Plasma Products. Curr Stud Hematol Blood Transfus. Basel, Karger; 1989; 56:83-96.
4. Archives non publiées sur la validation virale.
5. Burnoff T. Value of virus filtration as a method for improving the safety of plasma products. Vox Sang 1996; 70:235-6.
6. CDC. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Part 1: Immunization of infants, children, and adolescents. MMWR 2005; 54(RR-16):1-32.
7. CDC. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Part 2: Immunization of adults. MMWR 2006; 55(RR-16):1-33.
8. Roche B, Samuel D. Liver transplantation for hepatitis B virus-replated liver disease: Indications, prevention of recurrence and results. J Hepatol 2003; 39:S181-9.
9. Archives non publiées.
10. Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. Neurology 1994; 44(2):223-6.
11. Wolberg AS, Kon RH, Monroe DM, Hoffman M. Coagulation factor XI is a contaminant in intravenous immunoglobulin preparations. Am J Hematol 2000; 65(1):30-4.
12. Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, Smith IL. Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients. Lancet 1986; 2(8500):217-8.
13. Zhang R, Szerlip HM. Reemergence of sucrose nephropathy: acute renal failure caused by high-dose intravenous immune globulin therapy. South Med J 2000; 93(9):901-4.
14. Perazella MA, Cayco AV. Acute renal failure and intravenous immune globulin: sucrose nephropathy in disguise? Am J Ther 1998; 5(6):399-403.
15. Hansen-Schmidt S, Silomon J, Keller F. Osmotic nephrosis due to high-dose immunoglobulin therapy containing sucrose (but not with glycine) in a patient with immunoglobulin A nephritis. Am J Kidney Dis 1996; 28(3):451-3.
16. Bowman, JM. Antenatal suppression of Rh alloimmunization. Clin Obst & Gynec 1991; 34:296-303.

17. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Core SPC for human plasma derived hepatitis-B immunoglobulin for intravenous use (CPMP/BPWG/4027/02). London, UK: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 2003.

18. Archives non publiées sur les données cliniques.

19. Ellis EF and Henney CS. Adverse reactions following administration of human gamma globulin. J Allerg 1969; 43:45-54.

20. Miura M, Katada Y, Ishihara J. Time interval of measles vaccination in patients with Kawasaki disease treated with additional intravenous immune globulin. Eur J Pediatr 2004;163(1):25-9.

21. Ruderman JW, Barka N, Peter JB, Stiehm ER. Antibody response to MMR vaccination in children who received IVIG as neonates.Am J Dis Child 1991;145(4):425-6.

22. Guide canadien d'immunisation. Santé Canada, 7e édition, 2006.

23. Beasley RP et al.: Efficacy of hepatitis B immune globulin for the prevention of perinatal transmission of the hepatitis B virus carrier state: Final report of a randomized double-blind, placebo-controlled trial. Hepatology 1983; 3:135-41.

24. Terrault NA, Zhou S, Combs C, Hahn JA, Lake JR, Roberts JP et al. Prophylaxis in liver transplant recipients using a fixed dosing schedule of hepatitis B immunoglobulin. Hepatology 1996; 24(6):1327-33.

25. Shouval D, Samuel D. Hepatitis B immune globulin to prevent hepatitis B virus graft reinfection following liver transplantation: a concise review. Hepatology 2000; 32(6):1189-95.

26. McGory RW, Ishitani MB, Oliveira WM, Stevenson WC, McCullough CS, Dickson RC et al. Improved outcome of orthotopic liver transplantation for chronic hepatitis B cirrhosis with aggressive passive immunization. Transplantation 1996; 61(9):1358-64.

27. Schilling R, Ijaz S, Davidoff M, Lee JY, Locarnini S, Williams R, Naoumov NV. Endocytosis of hepatitis B immune globulin into hepatocytes inhibits the secretion of hepatitis B virus surface antigen and virions. J Virol 2003; 77(16):8882-92.

28. Samuel D, Muller R, Alexander G, Fassati L, Ducot B, Benhamou JP et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. N Engl J Med 1993; 329(25):1842-7.

29. Tchervenkov JI, Metrakos P, Deschenes M, Alpert E, Tector AJ, Cantarovich M et al. Decreasing viral load pretransplant and passive immunoprophylaxis with hepatitis B immunoglobulin post-transplant prevents hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: an 8-year single-center experience. Transplant Proc 2001; 33(1-2):1514-5.

30. Scheiermann N, Kuwert EK. Uptake and elimination of hepatitis B immunoglobulins after intramuscular application in man. Develop Biol Standard 1983; 54:347-55.

31. Wurster U, Haas J. Passage of intravenous immunoglobulin and interaction with the CNS. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; 57:21-5.

32. Smith GN, Griffiths B, Mollison D, Mollison PL. Uptake of IgG after intramuscular and subcutaneous injection. Lancet 1972; 1 (7762):1208-12.

PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

HepaGam B, indiqué pour la prévention de la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation du foie, bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est une autorisation de commercialisation décernée à un produit sur la base de données cliniques **prometteuses**, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits approuvés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, fatale ou sévèrement débilitante. Ils ont démontré un bénéfice prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base de l'évaluation des risques et des bénéfices correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ils ont donné la preuve qu'ils affichaient un profil de risques et de bénéfices sensiblement amélioré par rapport à celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les fabricants entreprennent des essais cliniques supplémentaires pour vérifier les bénéfices escomptés, dans les délais convenus.

HepaGam B®

Immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B injectable

Le présent dépliant constitue la troisième partie et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de vente au Canada de HepaGam B et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de HepaGam B. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament:

- Il sert à la prévention de l'infection par le virus de l'hépatite B par suite d'une exposition à ce virus (prophylaxie post-exposition)
- Il sert à la prévention de la récurrence de l'hépatite B consécutive à une transplantation du foie chez des patients ayant l'hépatite B.

Les effets de ce médicament:

HepaGam B se lie au virus de l'hépatite B et contribue à l'éliminer de la circulation.

HepaGam B prévient aussi le développement d'une infection par le virus de l'hépatite B par suite d'une exposition au virus de l'hépatite B. Il doit être administré dans les douze heures suivant la naissance ou dans les 48 heures après l'exposition au virus de l'hépatite B.

HepaGam B protège le foie nouvellement transplanté contre sa réinfection par le virus de l'hépatite B. Pour que HepaGam B prévienne efficacement la récurrence de l'hépatite B, le traitement doit débuter pendant la transplantation et se poursuivre ensuite régulièrement. Des épreuves de laboratoire détermineront si HepaGam B agit correctement en mesurant les taux de HepaGam B dans le sérum (partie liquide du sang) et en recherchant des signes d'infection à l'hépatite B.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament:

- Il ne doit pas être administré aux patients ayant des antécédents de réactions allergiques aux produits sanguins
- Il ne doit pas être administré aux patients ayant une déficience en IgA, type particulier de protéine sanguine

L'ingrédient médicinal est:

Une immunoglobuline (humaine) anti-hépatique B

Les ingrédients non médicinaux importants sont:

Une protéine du plasma humain
Du maltose
Du polysorbate 80

HepaGam B peut contenir des traces de tri-n-butyl-phosphate et de Triton X-100®.

Pour connaître la liste complète des ingrédients non médicinaux, consulter la partie I de la monographie du produit.

Les formes posologiques sont:

HepaGam B est une solution liquide stérile qui se présente dans des flacons de 1 mL ou de 5 mL contenant plus de 312 UI/mL.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

- **HepaGam B est préparé à partir d'un mélange de plasma humain pouvant contenir les agents causals de l'hépatite et d'autres maladies virales. Le risque que ce produit transmette des agents infectieux a été réduit grâce à des tests effectués sur le plasma des donneurs, au dépistage de certaines infections virales et à l'inactivation et à l'élimination de certains virus durant la fabrication du produit. Cependant, il est toujours possible que les produits à base de plasma transmettent une maladie.**
- **Les réactions allergiques ou anaphylactiques sont rares. Ces réactions peuvent survenir chez des patients ayant des antécédents d'allergie aux produits sanguins ou présentant une déficience de la protéine sanguine IgA.**
- **Avant d'utiliser HepaGam B, discutez des risques et des bienfaits avec votre médecin.**

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser HepaGam B si:

- Vous avez déjà eu une réaction allergique à un produit sanguin
- Vous avez une déficience diagnostiquée en IgA
- Vous êtes enceinte ou vous allaitez
- Vous utilisez un appareil de mesure du glucose du sang ou de l'urine

Des épreuves sanguines sont prises régulièrement pendant le traitement par HepaGam B pour vérifier si les concentrations sanguines sont adéquates.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec HepaGam B n'ont pas été établis.

Les immunoglobulines comme HepaGam B peuvent entraver l'efficacité de certains vaccins à virus vivants comme ceux de la rubéole, de la rougeole, des oreillons et de la varicelle. Veuillez aviser votre médecin si vous avez été récemment vacciné.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle (prophylaxie post-exposition):

En période néonatale, chaque dose de HepaGam B est établie à 0,5 mL administré une fois par voie intramusculaire. Chez l'adulte, la dose est établie à 0,06 mL/kg administré une fois par voie intramusculaire.

Dose habituelle (par suite d'une transplantation hépatique):

Chaque dose de 35 mL (10 920 unités internationales) de HepaGam B sera administrée par voie intraveineuse durant environ 20 minutes.

La posologie type est la suivante:

- une première dose pendant la transplantation hépatique
- des doses quotidiennes pendant la première semaine suivant l'intervention
- une dose toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois suivant l'intervention
- une dose par mois par la suite

Surdose:

Les conséquences d'une surdose sont inconnues. En cas de surdose, consultez votre médecin.

Omission d'une dose:

Les doses omises doivent être administrées dès que possible. Le médecin ajustera la posologie le cas échéant.

PROCÉDURE À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets indésirables les plus courants sont les frissons, la fièvre, les maux de tête, les vomissements, les réactions allergiques, les nausées, l'arthralgie (douleur aux articulations) et les douleurs modérées dans le bas du dos. Si ces effets indésirables, habituellement légers, exigent un traitement, parlez-en à votre professionnel de la santé.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES: FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou pharmacien
		Seulement s'ils sont graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Sans objet*			
Rares	Réaction allergique		✓	✓

* Les effets indésirables graves sont peu courants.

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de HepaGam B, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez HepaGam B au réfrigérateur. Ne le congelez pas. Ne l'utilisez pas après la date de péremption.

Gardez-le hors de la portée des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller la sécurité des médicaments, l'agence de la santé Health Canada recueille les renseignements concernant les effets secondaires graves ou inattendus des vaccins afin d'en assurer l'innocuité. Si vous croyez que vous présentez un effet secondaire grave ou inattendu associé à ce vaccin, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Vous pouvez aussi en faire part à Health Canada.

Téléphone (numéro gratuit): 866-234-2345
Par télécopieur (numéro gratuit): 866-678-6789
Par courrie: cadrmp@hc-sc.gc.ca

Par courrier:
National AR Centre
Marketed Health Products Safety and Effectiveness Information Division
Marketed Health Products Directorate
Tunney's Pasture, AL 0701C
Ottawa ON K1A 0K9

REMARQUE: Avant de contacter L'agence de la santé publique du Canada, vous devriez contacter votre docteur ou votre pharmacien.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante:

http://www.cangene.com

ou en communiquant avec le promoteur, la société Cangene,

au 1-877-CANGENE (226-4363).

La société Cangene Corporation a rédigé ce dépliant.

Dernière révision: 2012, 10, 22